

*Prosjektoppgave ved profesjonsstudiet i medisin av Hallvard Furholt Moen*

*Det medisinske fakultet – Universitetet i Oslo 30.11.2009*

*Veiledet av Tore Abrahamsen, Barneklubben, Rikshospitalet*



# Benmargstransplantasjon hos barn med primær immunsvikt

## Rikshospitalets erfaringer

---

# Benmargstransplantasjon hos barn med primær immunsvikt - Rikshospitalets erfaringer

*Prosjektoppgave på profesjonsstudiet i medisin av Hallvard Furholt Moen, veiledet av prof. dr. med. Tore Abrahamsen ved Barneklubben, RH.*

## INTRODUKSJON

---

Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er en potensielt kurativ behandling for primære immunsvikttilstander. Slike tilstander er sjeldne, og i Norge har Rikshospitalet vært nasjonalt senter for HSCT behandling av disse. Severe Combined Immunodeficiency Syndrome (SCID) og Wiskott Aldrich Syndrom (WAS) utgjør brorparten av disse diagnosene, men også andre tilstander har fått denne behandlingen, da de til tross for ulike patogenese har samme mål for behandlingen; å gjenopprette benmargens produksjon av normalt fungerende blodceller.

Siden 1984 har barn med primær immunsvikt blitt behandlet med benmargstransplantasjon på Rikshospitalet. Det er et behov for å vurdere langtidseffekten hos disse pasientene og summere opp transplantasjonsvirksomheten og dens resultater. Denne artikkelen har til hensikt å legge fram en oversikt over Rikshospitalet bruk av HSCT som behandling for primære immunsvikttilstander hos barn fram til i dag, og er et ledd i kvalitetssikringen av denne virksomheten.

## METODE

---

Fra 1984 til i dag har 21 barn med medfødt immunsvikt fått HSCT som behandling på Rikshospitalet. De molekylære diagnosene og det kliniske bildet er varierende og gir samlet et svært heterogent inntrykk. Pasientene er blitt regelmessig kontrollert, men ikke med et standard skjematisk opplegg med faste parametere med henblikk på å gjøre en retrospektiv analyse. Jeg har lest pasientenes journaler og slik samlet informasjon om de kliniske karakteristika og aktuelle laboratorieverdier etter en på forhånd bestemt mal. Hva som skulle inngå som viktige mål og kjerneinformasjon er valgt ut i samarbeid med dr. Tore Abrahamsen.

## Pasientene og materiale

De utvalgte pasientene er som nevnt alle barn som har gjennomgått en benmargstransplantasjon etter påvist primær immunsvikt, og de ulike diagnosene er presentert i tabell 1. SCID, WAS, Chédak-Higashi, LAD (leukocyttadhesjonsdefekt), IPEX (Immunodysregulasjon, polyendokrinopati, enteropati, x-linked), immunsvikt med funksjonell neutropeni (med modningssvikt av neutrofile granulocytter) og medfødt neutropeni er inkludert. 2 av pasientene med SCID har en til dags dato fortsatt uavklart variant. Pasienten med medfødt neutropeni utviklet også akutt lymfatisk eukemi (ALL).

Man har forsøkt å samle informasjon om hva slags donorceller som har blitt benyttet og hvor stor celledose pasientene har fått, samt notert hva slags behandling og GVHD-profylakse den enkelte pasient har fått.

## Klinisk vurdering

Pasienter i undersøkelsen			
Diagnose	Antall	%	HLA id. donor
SCID	9	42.9 %	5 av 9 (55.6)
WAS	7	33.3 %	6 av 7 (85.6)
IPEX	1	4.8 %	1 av 1 (100.0)
LAD	1	4.8 %	1 av 1 (100.0)
Chédak-Higashi	1	4.8 %	1 av 1 (100.0)
Medfødt neutropeni	1	4.8 %	1 av 1 (100.0)
Funksjonell neutropeni	1	4.8 %	0 av 1 (0.0)
Totalt	21	100 %	15 av 21 (71.4)

Tabell 1

Ut i fra journal for sykehusopphold og notater fra polikliniske kontroller har man forsøkt å oppsummere det kliniske bildet for den enkelte pasient. Det er blitt lagt vekt på hva slags plager og hendelser som var viktige i forkant av transplantasjonen (Tx), og hvilken behandling de evt. har fått for dette. Videre ble det

vurdert hvorvidt det tilkom Graft-Versus-Host sykdom (GVHD), hva dette har bestått i og gradering av denne. Sist men ikke minst har det vært viktig å se på pasientens funksjon og grad av plager i etterkant av Tx – tilstedeværelse av kronisk GVHD, infeksjonsplager, medisinbruk og registrering av andre alvorlig hendelser som vedvarende diaré, autoimmunitet, vekst og modning.

## Immunologiske undersøkelser

Nøkkeltall hele gruppen	
Karakteristika	Antall (%)
<b>Kjønn</b>	
Gutt	15 (71.4)
Jente	6 (28.6)
<b>Kondisjonering/Forbehandling</b>	
Busulfan/cyklofosamid	9 (42.9)
Busulfan/cyklofosamid + ATG	3 (14.3)
Annen	3 (14.3)
Ingen	6 (28.6)
<b>Donorforlikelighet</b>	
HLA identisk giver	15 (71.4)
Ikke-HLA identisk giver	6 (28.6)
<b>GVHD</b>	
Akutt	14 (66.7)
>gr 2	11 (52.4)
gr 3	1 (4.8)
gr 4	1 (4.8)
Kronisk	6 (28.6)
<b>Dødelighet</b>	
Totalt	8 (38.1)
1 år etter Tx	6 (28.6)
<b>Alvorlig hendelse etter Tx</b>	
Respiratorbehandling	8 (38.1)
VOD	1 (4.8)
Pneumothorax	3 (14.3)
Hydrocefalus	1 (4.8)
Nyresvikt	2 (9.5)
<b>Take*</b>	
Observert	13 av 16 (81.3)
Median tidspunkt take	18 dager (14 - 26)

Tabell 2

\*blant de med forbehandling

Spørsmål om "take" – dvs. hvorvidt pasienten får en fungerende benmarg etter Tx, og tidspunktet for dette, har blitt undersøkt hos alle pasientene.

Definisjonen av når "take" foreligger har vært det tidspunktet man måler leukocytter over  $1.0 \times 10^9$  uten påfølgende signifikant fall. En måte å vurdere immunforsvarets funksjon på er å undersøke lymfocytall og immunoglobulin-målinger før og etter Tx. Pasientene har hatt et standard opplegg for prøvetakning, og det har variert mye fra pasient til pasient om og når slike prøver har blitt tatt.

Grad av donorkimerisme er også tatt med i vurderingen der det er å finne i journalene.

## RESULTATER

Etter gjennomgang av journalene foreligger det en stikkordsmessig oppsummering av den enkelte pasients forløp. Dette er en retrospektiv undersøkelse, og tabell med komplette resultater ligger vedlagt selve artikkelen. Nøkkelfo er presentert i tabeller nedenfor.

### Generelle betraktninger

Av de 21 barna som fikk ny benmarg på grunn av sin immunsvikt hadde 7 pasienter diagnosen WAS, 9 pasienter hadde SCID, 1 pasient hadde IPEX (immunodysregulasjon, polyendokrinopati, enteropati, x-linked), 1 pasient hadde LAD (leukocytt-adhesjonsdefekt), 1 pasient hadde Chédak-Higashi syndrom, 1 pasient hadde medfødt neutropeni (og ALL) og

1 pasient hadde Immunsvikt med funksjonell neutropeni og modningssvikt i de neutrofile granulocytter (Tabell 1). Blant de 9 med SCID-diagnose var det flere ulike kliniske presentasjoner – jf de ulike molekulære diagnosene. To av pasientene var fettere og døde kort tid etter Tx uten sikker molekylær diagnose. De to hadde noe ulikt klinisk bilde, men man antar at de to har samme arvelige tilstand.

To av pasientene gjennomgikk mer enn én Tx. En av pasientene med diagnosen SCID gjennomgikk tre HSCT på grunn av ”graft failure”. Hun fikk benmarg fra HLA-forlikelig mor alle tre gangene, men fikk kun forbehandling og GVHD-profylakse siste gang. En annen av SCID-pasientene trengte to transplantasjoner fra sin vevsforlikelige søster, også han på grunn av ”graft failure”. Hvis ikke annet er nevnt inngår kun den siste Tx i vurderingene da denne har hatt mest å si for utfallet videre.

### **Klinisk bilde før Tx**

Den kliniske situasjonen til pasientene i tiden før Tx var svært variabel. Dette har dels med å gjøre at de hadde forskjellige diagnoser, dels at tiden fra fødsel til diagnose – og videre tiden fra diagnose til Tx – var svært ulik. I tillegg kommer de individuelle variasjoner som man ser blant pasienter som ellers skulle være sammenlignbare i diagnose og bakgrunn.

Generelt kan man si at et stort flertall (19 stk) av pasientene hadde økt infeksjonstendens som i sin tur ledet oppmerksomheten mot lymfocytundersøkelser og diagnose. Det var imidlertid stor variasjon, fra kun økt frekvens av moderate øvre luftveisinfeksjoner til residiverende sepsis og kontinuerlig sykehusinnleggelse fra fødselen av. Alle WAS-pasientene hadde trombocyttopeni i noen grad, med petekkier og/eller blødningstendens.

Vekst- og utviklingsretardasjon var et problem for mange av pasientene. Disse plagene nevnes ofte upresist i journalene, og er således vanskelig målbart. Pasienten med IPEX hadde subtotal totteatrofi med alvorlig malabsorpsjon og diabetes mellitus fra 6 mnd alder.

I SCID-navnet ligger det mange forskjellige molekulære diagnoser, og dertil også flere ulike kliniske presentasjoner. 1 pasient hadde sikker X-bundet type. Tre av pasientene utviste Omenn syndrom, blant disse den ene av de beslektede guttebarna. Han hadde GVH-liknende symptomer med fortykket hud, deskvamasjon og infeksjon, samt vekstretardasjon ved fødsel og mikrocefali. I tillegg så man eosinofili, forstørret lever og generell glandelsvulst. Nedsatt nyrefunksjon var også et problem i forkant av transplantasjonen. Fetteren med antatt samme defekt hadde også mikrocefali og vekstretardasjon, men manglet Omenn-symptomene som GHV-hud, hepatomegali og glandelsvulst. Han var imidlertid døv og svaksynt, og han ble operert for katarakt

Noen av pasientene viste tegn til andre syndromer i tillegg til konsekvensen av nedsatt eller manglende immunforsvar. En av SCID-pasientene hadde tegn til Di Georges syndrom,

bl.a. med typisk fascies og lav PTH. Hun var respiratortrengende før transplantasjonen, hadde total atelektase av høyre lunge og sivblødde fra GI-tractus. Hun døde to dager etter Tx.

En WAS-pasient fikk påvist hydrocefalus med normalt trykk på grunn av patologiske avløpsforhold. Det ble ikke funnet indikasjon for shunt-innleggelse. Det ble bemerket forsinket psykomotorisk utvikling, men han har etter Tx hentet seg inn til nivå med gjevnaldrene.

## Overlevelse

Den samlede overlevelsen i pasientgruppen er 13 av 21 (61,1 %). Da oppfølgingstiden er svært ulik er det vanskelig å si noe om 1, 5 og 10 års overlevelse. 6 av de 8 døde imidlertid innen 6 mnd etter Tx, og av dem døde fire innen to uker etter Tx. To av pasientene døde av sin kroniske lunge-GVHD. Den ene av disse hadde SCID og levde i 11 år etter Tx med alvorlig lungefibrose, og mot slutten gjentatte pneumothorax-episoder. Den andre pasienten hadde medfødt neutropeni og i tillegg akutt lymfatisk leukemi (ALL). Hun fikk benmargstransplantasjon da hun var 13.5 år, etter gjennomført behandling for ALL. Etter dette utviklet hun en alvorlig kronisk GVHD med blant annet uttalt lungefibrose, og døde 3 år etter Tx av respirasjons- og sirkulasjonsstans med påfølgende cerebral hypoxiskade. Da hadde hun hatt over ett år med residiverende pneumothorax.

Mortalitet	
Karakteristika	Antall (%)
SCID	6 av 9 (66.7)
WAS	1 av 7 (14.3)
Øvrige diagnoser	1 av 5 (4.8)
Med forbehandling	5 av 16 (31.1)
Uten forbehandling	3 av 5 (60.0)
HLA identisk donor	3 av 15 (20.0)
Ikke HLA identisk donor	5 av 6 (83.3)

Tabell 3

I de to største diagnosegruppene fordeler dødeligheten seg slik: WAS 1 av 7 pasienter (14,3 %), SCID 6 av 9 pasienter (66.7 %). Blant de døde er også de to beslektede guttebarna med usikker diagnose. De fire pasientene med henholdsvis diagnosene IPEX, LAD, Chédiak-Higashi og Funksjonell neutropeni er alle i live, mens pasienten med medfødt neutropeni (og ALL) er død.

Ser man på overlevelse ut ifra hvorvidt pasienten mottok forbehandling eller ikke finner man at 31.1 % døde blant de som fikk forbehandling mot 60.0 % hos de uten. Her er

ikke skilt mellom de ulike typene forbehandling. Enda mer i øynefallende er forskjellen på overlevelse etter hva slags donorceller som ble gitt. 6 pasienter fikk stamceller fra donor uten HLA-forlikelighet, og av disse døde 5 (83.3 %). Det står i stor kontrast til 80.0 % overlevelse blant de 14 som fikk benmarg fra HLA-identisk giver.

## GVHD – Graft Versus Host Disease

GVHD er en vanlig komplikasjon til HSCT, og man skiller mellom akutt og kronisk type. I forsøk på å unngå/reducere risiko for GVHD gis GVHD-profylakse, vanligvis som cyklosporin A og methotrexate i etterkant av Tx. Akutt GVHD er definert som GVH-reaksjon innen dag 100 post Tx, og kronisk GVHD således GVH-reaksjoner som kommer etter dette<sup>1</sup>. I den samlede pasientgruppen ble det observert 14 akutte GVH-reaksjoner (av disse 11 over grad 2) og 6 kroniske GVH-reaksjoner (tabell 2). I tabell 4 er fordelingen av GVHD vist etter de ulike diagnosene og etter hvorvidt pasienten fikk forbehandling, og HLA forlikelige celler eller ikke.

I de akutte tilfellene av GVHD inngikk det hos alle pasientene et mer eller mindre typisk GVH-utslett. Videre hadde 9 pasienter GVHD grad 2 med affeksjon av GI tractus/lever, de aller fleste med kun forbigående diaré og/eller transaminasestigning. En pasient presenterte en GVHD grad 3 med mer alvorlige tarmproblemer med diaré, blødning per rectum og magesmerter. Denne pasienten hadde IPEX og ble transplantert 11.5 år gammel, noe som er sent i denne sammenhengen. Han ble behandlet med SoluMedrol, og pasienten er i dag kvitt sine GVH-plager. Kun en pasient er registrert med GVHD grad 4. Denne hadde diagnosen SCID med Omenn syndrom (kjent mutasjon i R404/W i RAG1-genet), og hadde svært alvorlig oppkast og diaré, samt blødning fra slimhinnene. Han døde 11 dager etter Tx av multiorgansvikt.

Seks av pasientene fikk i forløpet kronisk GVHD. Tre var plaget med vedvarende hudplager, unormal hår- og neglvekst samt GI plager (diaré) av varierende grad.

Fordeling av GVHD			
	Akutt GVHD (%)	Akutt GVHD > gr 2 (%)	Kronisk GVHD (%)
SCID	5 av 9 (55.0)	5 av 9 (55.0)	2 av 9 (22.2)
WAS	6 av 7 (85.7)	3 av 7 (42.9)	3 av 7 (42.9)
Øvrige diagnoser	3 av 5 (60.0)	3 av 5 (60.0)	1 av 5 (20.0)
Forbehandling	11 av 16 (68.9)	8 av 16 (50.0)	5 av 16 (31.3)
Ingen forbehandling	3 av 5 (60.0)	3 av 5 (60.0)	1 av 5 (20.0)
HLA identisk donor	11 av 15 (73.3)	8 av 15 (53.3)	5 av 15 (33.3)
Ikke HLA identisk donor	3 av 6 (50.0)	3 av 6 (50.0)	1 av 6 (16.7)

Tabell 4

Blant disse var det to pasienter med WAS og en SCID-pasient. En av WAS-pasientene døde 4,5 mnd etter Tx av en CMV-infeksjon, hans tarm-GVHD tiltok til grad 3 fram mot

dødstidspunktet. Den andre WAS-pasienten hadde uttalte problemer med hud-, negl- og håraffeksjon, samt tarm-GVHD. Nå 8 år etter Tx har denne pasienten fortsatt sequele i form av redusert hår og neglvekst, og han har vedvarende lav vekt, selv om hans tarm-GVHD i hovedsak er over. Det er også notert problemer med depresjon hos denne pasienten. Pasienten med SCID som gjennomgikk tre Tx hadde mer moderate hudplager (grad 2) over tid etter siste Tx, og skal nå 10 år etter Tx være uten GVH-plager.

De tre øvrige pasientene med kronisk GVHD hadde i tillegg lungeaffeksjon. Pasientene hadde henholdsvis diagnosene WAS, SCID og Medfødt neutropeni. Førstnevnte har en kronisk GVHD grad 2 og er i live i dag 3,5 år etter Tx. Han har varig nedsatt lungefunksjon av moderat karakter og er for øvrig vesentlig frisk. De to andre pasientene hadde svært alvorlig lungeaffeksjon, og de er begge døde i dag. SCID-pasienten utviklet alvorlig lungefibrose, i tillegg til hyperthyreose og myastenia gravis. Hun levde i 11 år etter Tx, men trengte kunstig ventilasjon store deler av tiden, og døde til sist av pneumoni på toppen av sine uttalte GVH-problemer. Pasienten med Medfødt neutropeni fikk også vedvarende og tiltagende lungeproblemer med fibrose og etter hvert residiverende pneumothorax etter Tx. Denne pasienten fikk benmargstransplantasjon etter gjennomgått behandling for ALL. Hun hadde vevsforlikelig søster og gjennomgikk både forbehandling og normal GVHD-profylakse, men døde likevel tre år etter Tx av cerebral hypoksi etter kombinert respirasjons- og sirkulasjonsstans.

### **Korreksjon av immundefekten – "Take"**

Det har vært et mål i denne undersøkelsen å finne ut om og evt. når det foreligger "take" etter definisjonen nevnt ovenfor. Vurderingen av når det er adekvat produksjon av trombocytter og erytrocytter har vært vanskelig da mange av pasientene fikk rikelig med plate- og erytrocytt-transfusjoner. I fire tilfeller er det observert "take" uten at pasienten har fått forbehandling, pasientene har ikke hatt aplasi ved tidspunktet for Tx og har derfor hatt leukocytterverdier over 1.0 fra dag 1 etter Tx. Dette vil med andre ord gi et feilaktig bilde av tidspunkt for ny fungerende benmarg, og i utregningene er kun pasientene med forbehandling tatt med.

Blant de 21 pasientene fikk 16 forbehandling før Tx, og blant disse ble det observert "take" hos 13. Median tid fra Tx til "take" var 18 dager, og variasjonen var fra 14 til 26 dager. Med andre ord sees det "take" hos et stort flertall av de som får HSCT. De pasientene med forbehandling som ikke hadde observert "take" hadde alle diagnosen SCID og ingen av disse fikk celler fra HLA-forlikelig donor (tabell 5). Man ser også at "take" skjer i løpet av tredje og fjerde uke etter Tx for alle pasientene, altså med en moderat variasjon uten ekstreme ytterpunkter.



### "Take" i de ulike gruppene\*

	Observert "take" (%)	Median tid til "take"
SCID	1 av 4 (25.0)	22 dager
WAS	7 av 7 (100.0)	17 dager (14 - 19)
Øvrige diagnoser	5 av 5 (100.0)	21.5 dager (15 - 26)
HLA identisk donor	11 av 11 (100.0)	17 dager (14 - 26)
Ikke HLA identisk donor	2 av 5 (40.0)	22 dager (19 - 25)

Tabell 5

\* kun pasienter uten forbehandling er tatt med i tabellen

Fire pasienter har i følge journalene hatt en påvisbar "take" uten at disse har fått forbehandling, og omtales her for seg. Alle disse pasientene hadde diagnosen SCID, og blant disse finner vi en pasient med X-bundet SCID og ett av de beslektede guttebarna med ukjent molekyllær diagnose – de to siste er uten andre diagnosebemerkinger.

Pasienten med X-bundet SCID fikk stamceller fra HLA-identisk søster og mottok verken forbehandling eller GVHD-profylakse. Bortsett fra en akutt GVH-reaksjon grad 2 har han ikke hatt større komplikasjoner og er i dag vesentlig frisk 10 år etter Tx.

Blant pasientene uten forbehandling og observert "take" er pasienten som fikk to transplantasjoner på grunn av "graft failure". Også han fikk celler fra vevsforlikelig søster og hadde kun forbigående GVH-reaksjon grad 2. Han har vært plaget med døvhets, og har fått et cochlea-implantat. Forøvrig er han i hovedsak frisk.

SCID-pasienten som hadde en med fetter med Omenn syndrom og samme, ukjente mutasjon, fikk benmarg fra HLA-forlikelig bror, og det ble observert "take". Han hadde imidlertid alvorlige problemer umiddelbart etter Tx med normaltrykks-hydrocefalus med forstørret ventrikkelssystem og hypoplasi av corpus callosum. Han hadde også uttalte ernæringsproblemer og utviklet pulmonal hypertensjon og høyresidig hjertesvikt. Han fikk etter hvert uspesifisert sepsis og videre en respiratortrengende pneumoni som han til slutt døde av etter tre mnd.

Den siste pasienten med observert "take" uten forbehandling hadde en HLA-forlikelig mor som donor. Hun hadde en svært alvorlig kronisk lunge-GVHD med fibrose og etter hvert residiverende pneumothorax. Hun var over lengre tid avhengig av kunstig ventilasjon utenfor sykehus fram til hun døde av sin kroniske GVHD 11 år etter Tx.

## Klinisk bilde etter Tx

Med ett unntak fikk alle barna CRP-stigning og feber ved minst en anledning innen en uke etter Tx. De fikk alle antibiotikabehandling etter sepsisregime. Åtte hadde behov for respiratorbehandling etter HSCT, og av disse døde fire på respirator i løpet av 2-11 dager etter Tx. Ett av barna (SCID-pasienten med syk fetter) ble lagt på respirator for pneumoni og hjertesvikt og døde tre mnd etter Tx. En annen av SCID-pasientene trengte kronisk respiratorbehandling utenfor sykehus til hun døde 11 år etter Tx, mens en WAS-pasient kunne koples av etter forbigående respiratorbehov, og hadde egen ventilasjon i etterkant. Sistnevnte døde imidlertid etter 4,5 mnd av en CMV-infeksjon.

Av andre betydningsfulle kliniske hendelser kan nevnes at to pasienter hadde behov for hemodialyse på grunn av alvorlig nyresvikt. Den ene, pasienten med diagnosen IPEX, hadde en forbigående svikt og er nå frisk uten plager. Den andre pasienten hadde SCID og Omenn syndrom (fetter med samme diagnose). Han ble svært dårlig umiddelbart etter Tx og utviklet nyresvikt med behov for dialyse og respirator. Han døde etter 2 dager av multiorgansvikt.

13 av pasientene er i live i dag, og av disse er 5 registrert med kun få eller ingen plager. De er med andre ord helbredet for sin immunsvikt og har heller ingen sequeler etter tidligere sykdom eller behandling. 7 pasienter har seponert sine faste medisiner.

Blant de resterende 8 er det ingen som plages med økt infeksjonstendens, men de har alle moderate kroniske plager av ulik art. Det dreier seg om kronisk GVHD for 5 av pasientene, for de resterende er det følger etter tidligere sykdom eller syndromer der immunsvikten bare var en del av bildet.

Hos WAS-pasientene har én problemer med vedvarende nedsatt lungefunksjon, én har kronisk dårlig tannstatus og problemer med å åpne munnen, og én er undervektig og mangler hår- og neglvekst. To SCID pasienter har noe plager i dag. En har uspesifikk hypothyreose og noe psykiske problemer, den andre har cochlea-implantat og har vært noe plaget med diaré. Til Chédak-Higashi syndrom er det kjent at nevrologisk degenerasjon er en del av bildet. Pasienten med denne sykdommen har noe forsinket språkutvikling som foreløpig eneste nevrologiske utfall.

Kun ett av barna hadde venoocclusive disease (VOD) i etterkant av Tx. Dette gjaldt LAD-pasienten, hans VOD var forbigående. Han er nå liten av vekst, skjellettalder er målt til 2 år mindre enn kronologisk alder, ellers har han få andre plager.

Det ble observert ett tilfelle av autoimmun hemolyse (Funksjonell neutropeni-pasienten). Dette ble nær kurert med prednisolonbehandling, men nå er pasienten Cushing-preget etter denne behandlingen. Han har også nedsatt hørsel.

## DISKUSJON

---

De benmargstransplanterte barna i denne undersøkelsen representerer et nokså vidt spekter av diagnoser og kliniske presentasjoner, og med så forskjellige bakgrunner er de enkelte pasientene ikke sammenlignbare på alle punkter. Dette står i kontrast til undersøkelser fra større sentra i utlandet hvor populasjonen og pasientantallet er mye høyere. Det er således ikke mulig å trekke gode statistiske slutninger av materialet, og denne artikkelen vil i hovedsak være en beskrivelse av en liten pasientgruppe og effekten av behandlingen de har fått.

Overlevelsen i gruppen viser klart skille mellom diagnosene ettersom seks av de åtte døde hadde SCID, og overlevelsen blant SCID-pasientene var på 33.3 %. I denne gruppen fikk fem av pasientene HLA-identisk benmarg, mens fire ikke hadde vevsforlikelig giver. Til sammenligning var langtids overlevelse i en single center studie i Frankrike 80 % hos de som var behandlet etter 1968 (og 90 % etter 1996) – alle med HLA-identisk giver. Blant barna som ikke fikk HLA-forlikelige stamceller var overlevelsen mellom 50 % og 78 %<sup>2</sup>. Late onset-mortality (dødsfall >2.5 år etter Tx) i samme studien var 9 % hos SCID-pasientene. Blant de inkluderte SCID-pasientene fra Rikshospitalet var det bare en av ni som døde >2.5 år etter Tx, og har således en late onset-mortality på 11.1 %.

Det er påfallende at blant de seks pasientene som ikke fikk HLA-forlikelige stamceller døde fem stykker, noe som utgjør 83.3 %. (tabell 3). Overlevelsen i den motsatte gruppen, de som hadde vevstypelik donor, var 80.0 %. Videre har man sett at en av fire i SCID-gruppen hadde ”take”, mot 100.0 % i de andre gruppene (tabell 5). Dette gjelder kun pasientene med forbehandling.

Det har med andre ord vært hyppigere dårlig utfall hos pasienter med diagnosen SCID og hos de pasientene som ikke har fått HLA-forlikelig benmarg. Tallmaterialet her er lite, men viser en noe dårligere overlevelse blant SCID-barna enn man har kunnet vise til ved andre sentre. Man tilstreber å finne HLA-forlikelig donor, og når pasientene har fått ikke-forlikelig benmarg er det fordi det har vært beste tilgjengelige løsning.

Fram til i dag har Rikshospitalet hatt noe problemer med behandlingen av barna med SCID-diagnose med bare 33.3 % overlevelse, men rimelig suksess med benmargstransplantasjon hos de øvrige immunsviktpasientene, både med tanke på overlevelsen og grad av plager i etterkant. Noen av barna har kun få eller ingen plager og de er alle kurert for immunsvikt. Belastningen det er å vokse opp med kroniske plager, selv av moderat karakter, skal ikke undervurderes, men det synes som de aller fleste av barna har normaliserte liv til tross, med vanlig skolegang og deltakelse i alminnelige aktiviteter.

SCID er her blitt benyttet som en enkelt diagnose, mens det i virkeligheten er en

betegnelse som rommer mange forskjellige mutasjoner. Det står i kontrast til for eksempel den mer homogene gruppen av WAS-pasienter, og kan være med på å forklare at det er flere problemer knyttet til behandlingen av SCID-barna. Flere av pasientene har fortsatt en uklar molekylær diagnose, dette gjelder blant annet de fetterne som hadde til dels dramatisk forløp før transplantasjonsbehandlingen, og som døde kort tid etter Tx til tross for intensiv behandling. Ytterligere framskritt i diagnostikken vil sannsynligvis også fremme en bedre og mer tilpasset behandling til den enkelte pasient i framtiden.

De psykiske problemene som måtte kunne følge av alvorlig og langvarig sykdom i barneårene er bare i liten grad beskrevet i journalene, og det er usikkert om hvor nøyaktig de gjengir virkeligheten rundt dette temaet. To pasienter, den ene med WAS og den andre med SCID og tre gjennomgåtte transplantasjoner, har blitt omtalt som deprimerte. Hos sistnevnte har det også vært mistanke om at en del av hennes plager i puberteten (svimmelhet, epilepsilignende anfall) har psykogen årsak. Fischer et al. fant at 7 % hadde psykososiale plager 2 år etter Tx blant SCID-pasientene i deres gruppe<sup>2</sup>.

De pasientene som hadde behov for respiratorbehandling i forbindelse med Tx er alle døde i dag. Det dreier seg om åtte pasienter, se tabell 2. Det kan derfor synes som respiratorbehandling i forløpet er en dårlig prognostisk faktor.

## KONKLUSJON

---

21 barn med primær immunsvikt har siden 1984 fått benmargstransplantasjon ved Rikshospitalet. Av disse er 13 i live i dag, flere av disse med få eller ingen plager. Alle er kurert for sin immunsvikt. Man har sett et stort spekter i pasientenes kliniske situasjon etter transplantasjon, fra kun lett forbigående infeksjon til stormende forløp med behov for intensiv behandling, og dødsfall. 14 av pasientene opplevde å få en akutt GVH-reaksjon etter Tx, mens seks pasienter hadde GVH-plager utover 100 dager – kronisk GVHD. Et stort flertall av pasientene viste tegn til ny fungerende benmarg etter Tx ("take"), alle mellom 14 og 26 dager etter Tx.

Under arbeidet med denne undersøkelsen har det vært til dels store problemer med å finne ønsket informasjon i journalene. Man har ikke benyttet seg av faste prøvetakningsrutiner med tanke på behovet for å sammenligne flere pasienter i etterkant, og de prøveresultatene som finnes har tidvis vært vanskelig å finne. Ikke minst gjelder dette de eldre papirjournalene. Det synes også som dokumentasjonskravnene har blitt større med tiden, og at det tidligere ble foretatt prøver og behandling uten at det nødvendigvis ble notert i journalene. En viktig konklusjon etter denne gjennomgangen er derfor at det med fordel kunne

vært utviklet et standardisert system for prøvetakning/dokumentasjon tilrettelagt for fremtidig oppfølging og cohortstudier.

Dataene presentert her vil få beskjeden behandlingsmessig konsekvens, men kan brukes som sammenligningsgrunnlag ved senere studier. Forståelsen og praksis på dette feltet er i stadig utvikling, og det vil være behov for videre forskning og analyser for å kunne avgjøre hvordan Rikshospitalets resultater forholder seg til det som presenteres internasjonalt.

*Skrevet av Hallvard Furholt Moen ved det Medisinske Fakultet, UiO, oktober 2009.*

---

<sup>1</sup> Ferrara et al., Lancet 2009; 373:1550-61. "Graft-versus-host disease".

<sup>2</sup> A. Fisher et al., Blood 2009; 113:4114-4124. "Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency."